

GENETICA DELLE MALATTIE COMPLESSE

La prima grande distinzione tra le diverse malattie genetiche è legata al numero di geni coinvolti, per cui distinguiamo:

1. **Malattie monogeniche** = L'eredità è *unifattoriale* o *monogenica* : il carattere biologico è specificato da un solo gene trasmesso secondo le leggi mendeliane della dominanza, della segregazione, dell'indipendenza. I caratteri monogenici hanno la caratteristica di essere *qualitativi* (*genetica qualitativa*).

2. Malattie poligeniche = L'eredità e l'espressione del fenotipo dipende da più geni NON allelici (loci diversi) ognuno dei quali contribuisce in modo additivo all'espressione del fenotipo. L'effetto dei geni è CUMULATIVO e nessuno è dominante o recessivo rispetto agli altri.

Questi caratteri variano in maniera **quantitativa** nella popolazione e presentano una variabilità fenotipica continua: statura, il peso corporeo, la pressione sanguigna, colore degli occhi ecc.. (**genetica quantitativa**) .

3. **Malattie multifattoriali o malattie complesse** =

L'ereditarietà delle malattie complesse è multifattoriale quando il carattere biologico è controllato da un insieme di molti geni che agiscono in concorso con fattori ambientali (alimentazione, condizioni igieniche, clima, tabagismo, attività fisica etc.).

Caratteri Monofattoriali o “mendeliani”

Caratteri Autosomici Dominanti

Caratteri Autosomici Recessivi

Caratteri legati al Cromosoma X

Caratteri Multifattoriali

Caratteri Quantitativi o “continui”

Caratteri Semiquantitativi o “discontinui” (modello a soglia)

caratteri dominanti e recessivi

Anche nell'uomo i caratteri si trasmettono, da una generazione all'altra, secondo i meccanismi dell'ereditarietà individuati da Mendel.

CARATTERI DOMINANTI	CARATTERI RECESSIVI
Capelli neri	Capelli biondi
Capelli ricci	Capelli lisci
Occhi scuri	Occhi chiari
Lobo dell'orecchio staccato	Lobo dell'orecchio attaccato
Labbra spesse	Labbra sottili
Presenza antigene A nei globuli rossi	Assenza antigene A nei globuli rossi
Presenza antigene B nei globuli rossi	Assenza antigene B nei globuli rossi
Presenza del fattore Rh (Rh ⁺)	Assenza del fattore Rh (Rh ⁻)

Sono caratteri quantitativi continui (dipendono cioè da interazione di più alleli che controllano la quantità di pigmenti, determinando così le varie gradazioni di colore)

- L'eredità è ***unifattoriale o monogenica*** quando il carattere biologico è determinato da un solo gene, trasmesso secondo le leggi della dominanza, della segregazione e dell'indipendenza (Mendel)

GENETICA QUALITATIVA

- L'eredità è ***multifattoriale*** quando il carattere biologico è controllato da un insieme di molti geni che agiscono, in concorso con fattori ambientali.

GENETICA QUANTITATIVA

Per l'evidenziazione di un carattere quantitativo, all'effetto genetico viene ad associarsi l'influenza dell'ambiente, quest'ultimo inteso nella sua più ampia accezione (alimentazione, condizioni igieniche, clima, tabagismo, attività fisica etc.).

CARATTERI QUANTITATIVI

- Sono caratteri che variano in modo continuo all'interno di un determinato intervallo (sono misurabili)
- Questi caratteri **non** segregano secondo leggi Mendeliane, anche se sono almeno in parte geneticamente determinati

CARATTERI QUANTITATIVI CHE HANNO UNA DISTRIBUZIONE CONTINUA

- Circonferenza cranica
- Colore della pelle
- Intelligenza
- Peso corporeo
- Pressione sanguigna
- statura

CARATTERI QUANTITATIVI



```
graph TD; A[CARATTERI QUANTITATIVI] --> B[modello dell'allele multipla]; A --> C[modello poligenico];
```

modello dell'allele multipla

prodotto di diversi alleli
ad uno stesso locus

modello poligenico

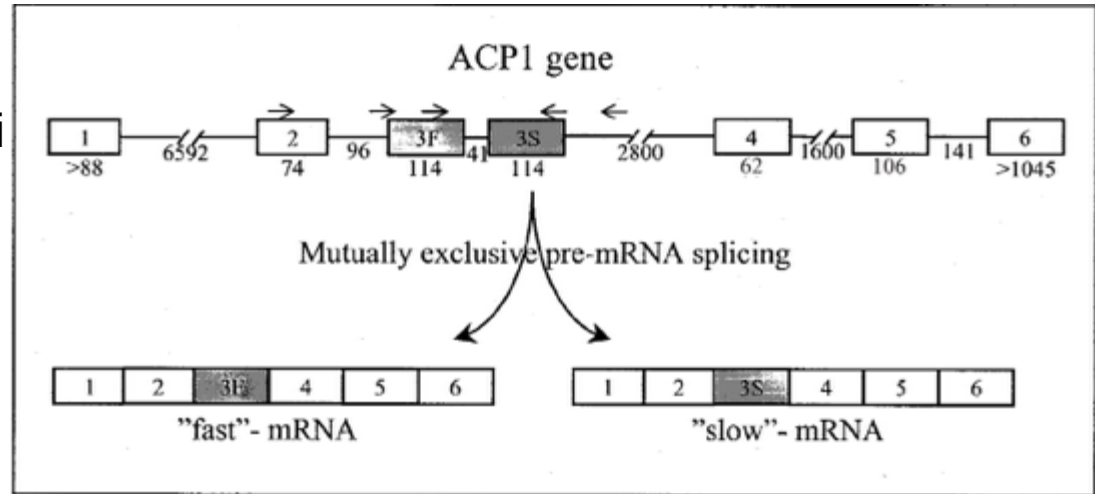
effetto additivo di più
sistemi genetici biallelici

MODELLO DELL'ALLELIA MULTIPLA

prodotto di diversi alleli ad uno stesso locus

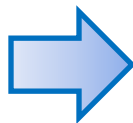
ACP1 fosfatasi acida eritrocitaria

1. gene polimorfico con tre varianti allergiche principali (A B C)
2. 2 isozimi F e S da splicing alternativo



la quantità di

- enzimatica totale
- Fast
- Slow



varia secondo la variante allelica (A B C)

Fast:slow

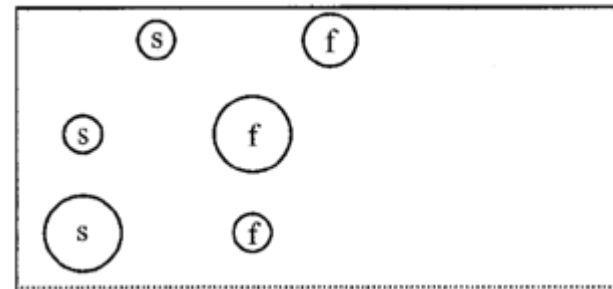
A 2:1

B 4:1

C 1:4

enzima totale

2:3:4



attività catalitica e mobilità elettroforetica

MODELLO POLIGENICO

effetto additivo di più sistemi genetici biallelici

Un esempio semplice: altezza

supponiamo che i geni A e B contribuiscano entrambi per determinare l'altezza. Ciascun gene può presentarsi in due forme alleliche:

A e B dominante

a e b recessivo

tali che se sono presenti nella forma dominante possono contribuire per 5 cm aggiuntivi all'altezza finale, mentre se sono presenti nella variante recessiva possono causare la perdita di 5 cm di altezza

I genotipi possibili ad ogni locus saranno:

AA, Aa, aa, BB, Bb, bb.

Fenotipicamente ci aspettiamo che le frequenze dei genotipi

Omozigoti dominanti (AA o BB) = 25%

Eterozigoti (Aa o Bb) = 50%

Omozigoti recessivi (aa o bb) = 25%

MODELLO POLIGENICO

effetto additivo di più sistemi genetici biallelici

Se i loci A e B sono indipendenti, e partiamo da un'altezza media di 100 cm potremo avere nella popolazione i genotipi:

AA → BB	
AA	Bb
AA	bb

Aa → BB	
Aa	Bb
Aa	bb

aa → BB	
aa	Bb
aa	bb

AABB = 120cm 4 geni dominanti che contribuiscono ciascuno per 5 cm: $100 + (5 \times 4)$;

AABb, AaBB = 110 cm 3 geni dominanti che contribuiscono ciascuno per 5 cm e 1 recessivo che diminuisce di 5cm l'altezza: $100 + (5 \times 3) - 5$;

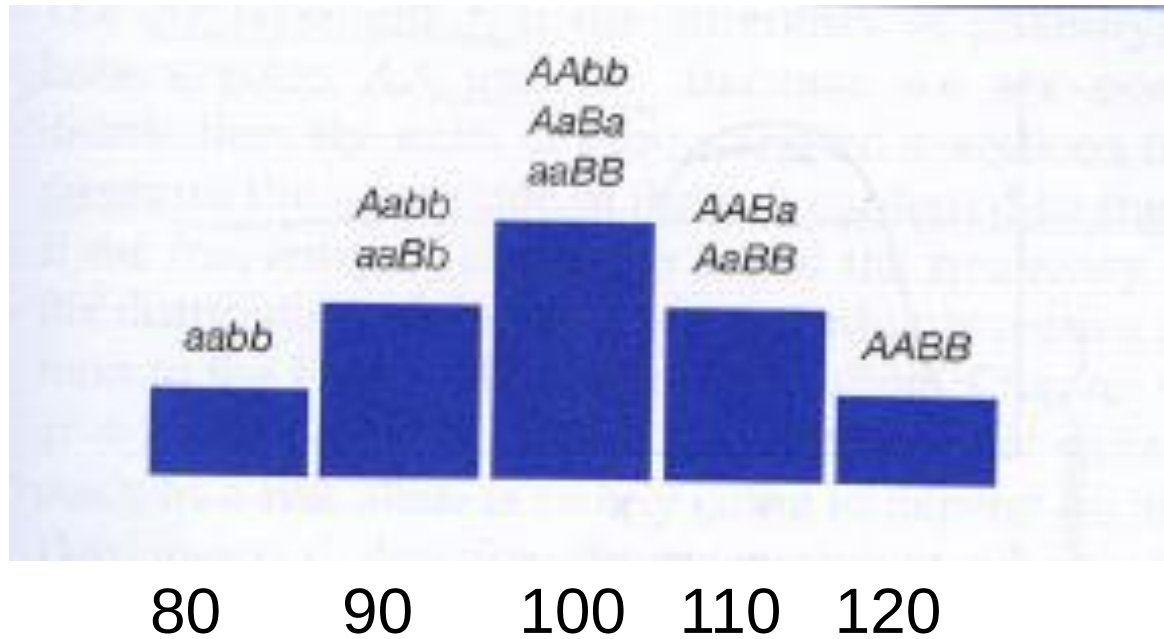
AAbb, aaBB, AaBb = 100 cm 2 geni dominanti che contribuiscono ciascuno per 5 cm e 2 recessivi che diminuiscono di 5cm l'altezza: $100 + (5 \times 2) - (5 \times 2)$;

aaBb, Aabb = 90 cm 1 gene dominante che contribuisce per 5 cm e 3 recessivi che diminuiscono ciascuno di 5cm l'altezza: $100 + 5 - (5 \times 3)$;

aabb = 80 cm 4 geni recessivi che diminuiscono di 5cm l'altezza: $100 - (5 \times 4)$.

MODELLO POLIGENICO

effetto additivo di più sistemi genetici biallelici



Distribuzione delle classi fenotipiche

MODELLO POLIGENICO

effetto additivo di più sistemi genetici biallelici

un sistema complesso...

geni che influenzano la statura:

➤ 180 loci

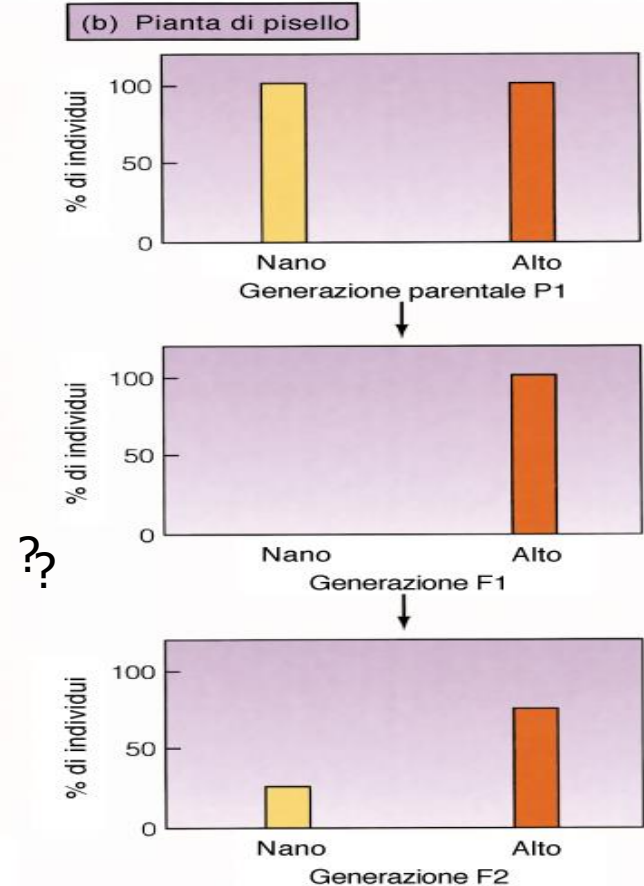
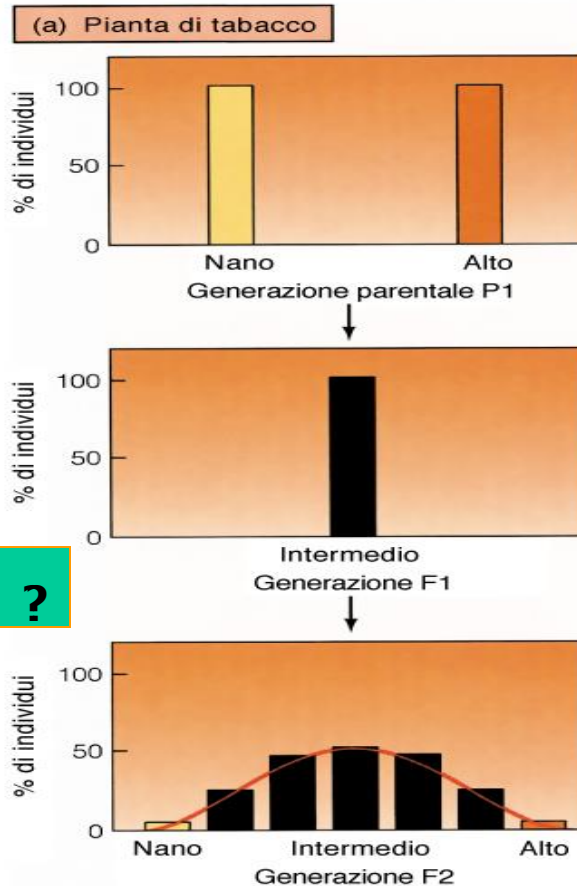
geni implicati in:

- morfogenesi,
- rimodellamento della cromatina,
- costituzione della matrice extracellulare,
- controllo della proliferazione cellulare

geni attualmente identificati in processi di sviluppo e crescita spiegano $< 10\%$ di varianza fenotipi

Poligeni e variazioni del fenotipo

► **FIGURA 5.1** Confronto tra caratteri che hanno fenotipi continui e discontinui. (a) Gli istogrammi mostrano la percentuale di piante con altezze diverse in incroci tra piante alte e piante nane di tabacco spinti fino alla generazione F2. La generazione F1 mostra un'altezza intermedia rispetto a quella dei parentali P1, mentre la F2 mostra una distribuzione di fenotipi dal nano all'alto. La maggior parte degli individui ha un'altezza intermedia rispetto a quella della generazione parentale P1. (b) Gli istogrammi mostrano la percentuale di piante con altezze diverse in incroci tra piante di pisello alte e nane. La generazione F1 ha fenotipo alto mentre la F2 mostra due distinte classi fenotipiche: 75% della progenie è costituita da individui alti mentre il 25% da individui nani. Le differenze tra piante di pisello e di tabacco si spiegano con il fatto che l'altezza nella pianta di tabacco è controllata da due o più geni, mentre nella pianta di pisello dipende da un singolo gene.



L'altezza è controllata nella pianta di Pisello da **un gene (Mendel)**
Tabacco da **più geni (Kolreuter)**

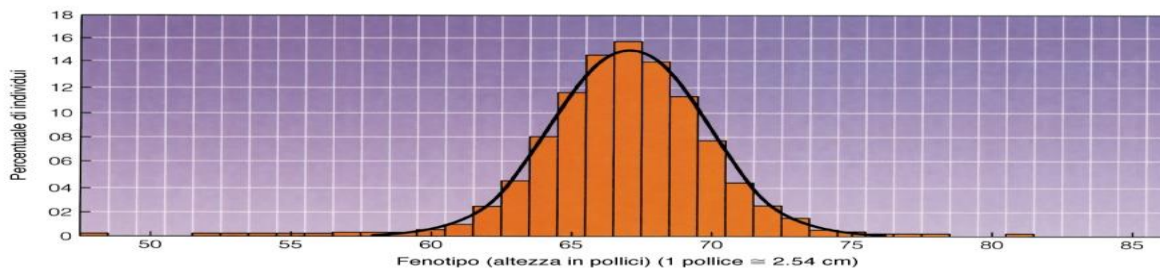
1910-1930 controversia Mendel/caratteri continui

Incroci sperimentali mostrano che :

-Variazioni continue *possono essere spiegate con eredità mendeliana multipla* (poligenia)

1 carattere **multi geni** - **Ogni gene** con il proprio contributo mendeliano

Curva a campana o “normale” distribuzione dei fenotipi controllati da più geni con i rispettivi alleli



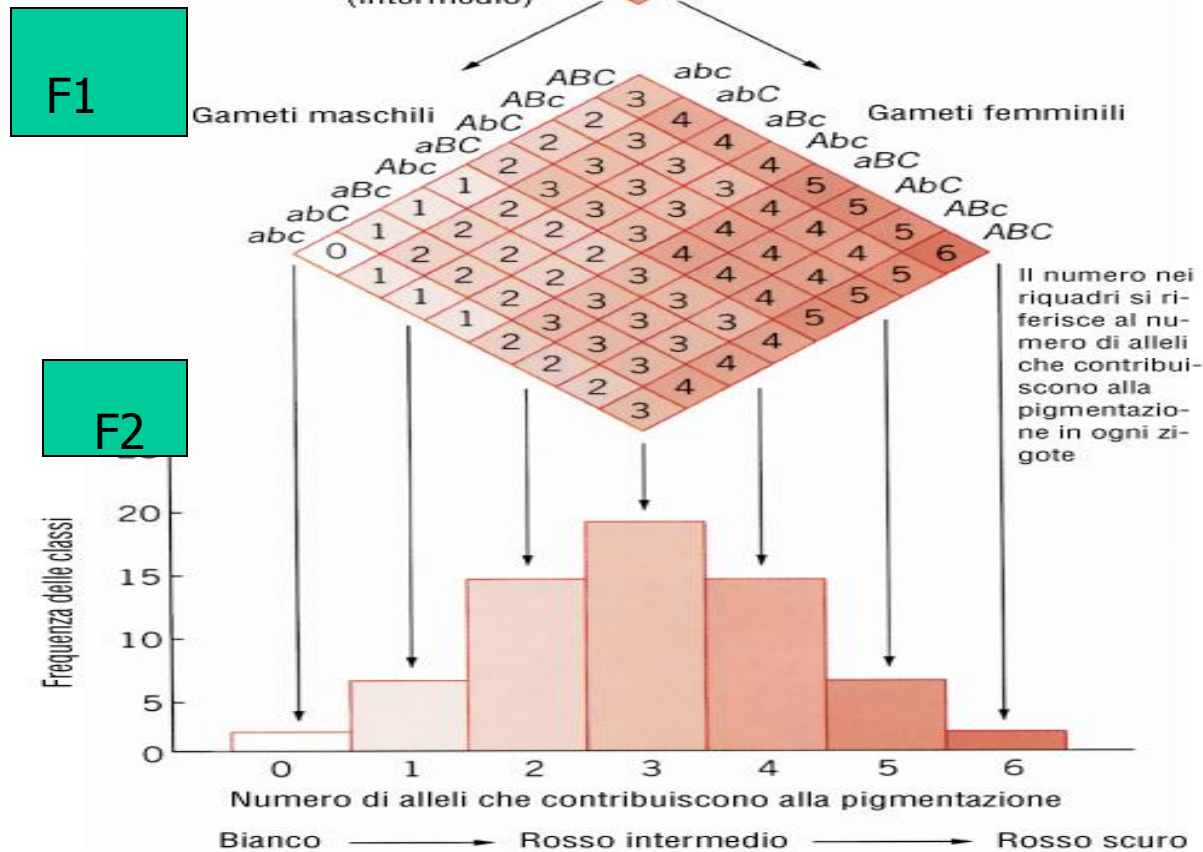
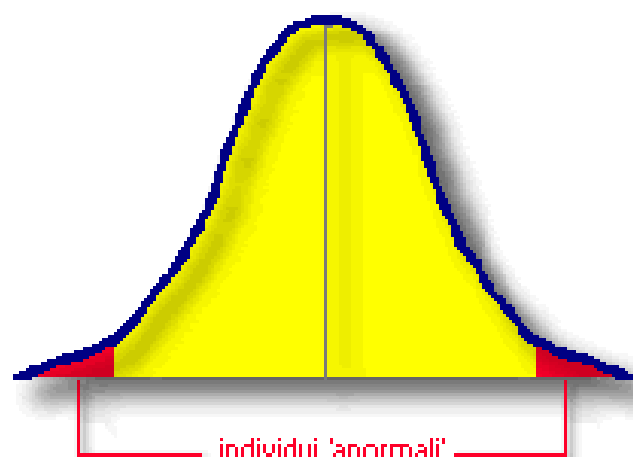


Figura 5.1 L'esperimento di Nilsson-Ehle sul colore della cariosside di grano ha dimostrato che nella variazione del colore sono coinvolte tre coppie di alleli a dominanza incompleta che assortiscono indipendentemente.

La curva di distribuzione normale (o simmetrica o gaussiana) è un modello teorico che si adatta a molti fenomeni naturali. Ha aspetto "a campana" ed è simmetrica rispetto alla media



In una gaussiana

il 95% dei dati cade
entro l'intervallo
media $\pm 2\sigma$

il 99.7% dei dati cade
entro l'intervallo
media $\pm 3\sigma$

in medicina è criterio comune assumere come **LIMITI DELLA NORMALITA'** il 2.5° ed il 97.5° percentile della distribuzione dei dati di una popolazione sana. Cioè: **MEDIA $\pm 2\sigma$**

MODELLO ADDITIVO DI EREDITARIETÀ POLIGENICA

In un sistema poligenico si osserva la tendenza nella progenie di genitori con fenotipi estremi a manifestare un fenotipo intermedio.

- 3 geni con due alleli
- Ogni allele dominante contribuisce in egual misura, gli alleli recessivi nessun contributo
- Effetto di ciascun allele è additivo
- 3 geni assortiscono indipendentemente

Colore della cute è carattere multifattoriale

FIGURA 5.21

Diagrammi di frequenza del colore della pelle ottenuti dai Davenport. (a) La distribuzione del colore della pelle dei genitori cade in due classi discontinue. (b) I valori del colore della pelle di sette figli (F1) sono intermedi rispetto a quelli dei genitori. (c) Colori della pelle di 32 individui della seconda generazione (F2). I valori cadono in un ampio intervallo, che va da un fenotipo estremo all'altro, anche se la maggior parte degli individui presenta una colorazione della pelle di valore intermedio. Questa distribuzione normale dei fenotipi è caratteristica dei caratteri poligenici.

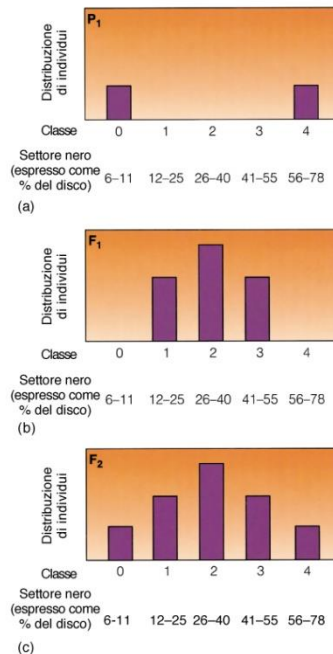
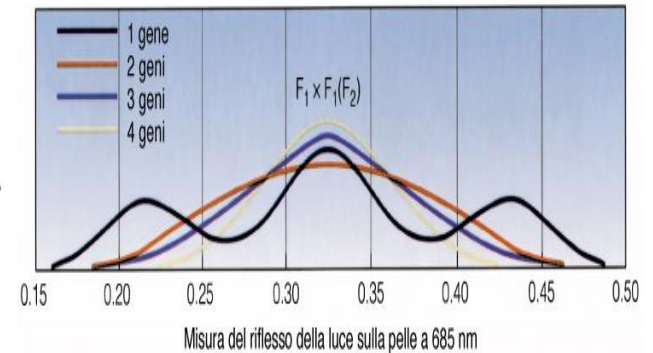


FIGURA 5.22

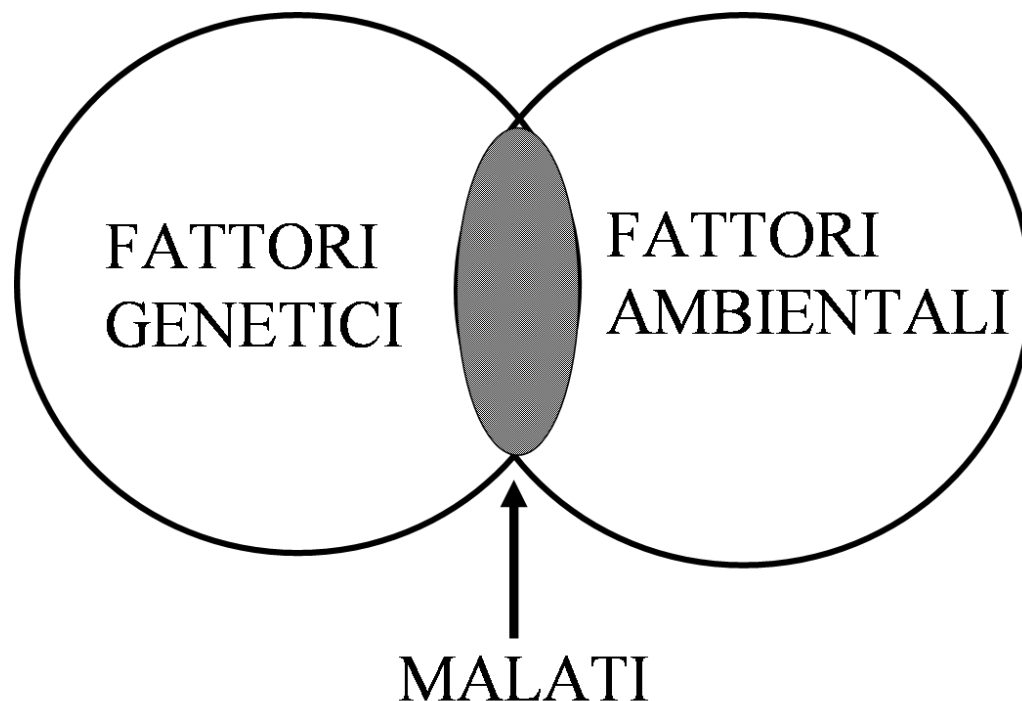
Distribuzione dei valori del colore della pelle ottenuti con un riflettometro alla lunghezza d'onda di 685 nm. Si tratta di un modello additivo, con influenze ambientali, relativo a 1,2,3 o 4 paia di geni. Le distribuzioni osservate in diverse popolazioni indicano che tre paia di geni controllano il colore della pelle.



Modello additivo con influenza ambientale a 3 geni

Studio dei caratteri quantitativi nelle malattie multifattoriali

Le due **componenti: genetica e ambientale**, possono ovviamente interagire tra loro. La distribuzione statistica di riferimento per i caratteri quantitativi è la ***distribuzione normale***.

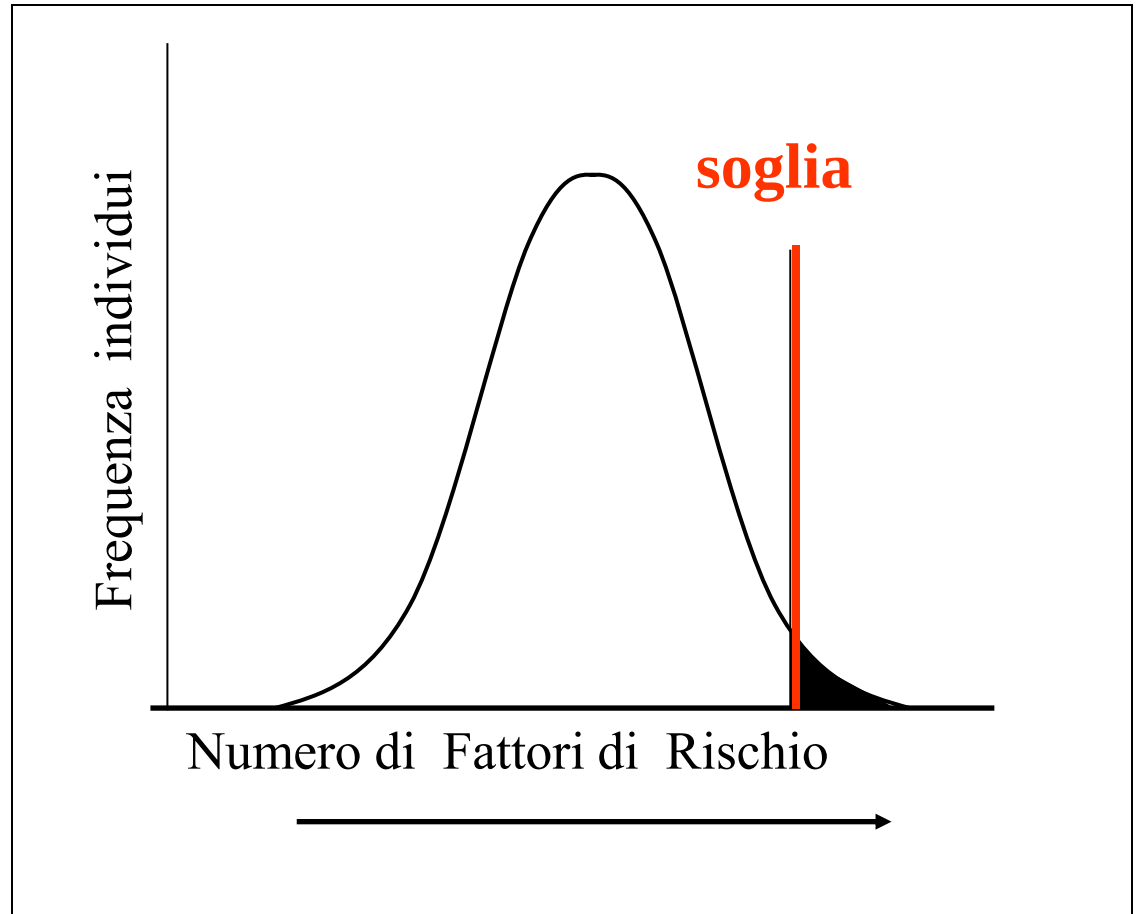


Malattie monogeniche vs malattie multifattoriali, complesse

- In una malattia **monogenica**, il difetto (mutazione) è sufficiente a causare il fenotipo.
- In una malattia **multifattoriale** si devono combinare gli effetti prodotti da più geni e da fattori esogeni/ambientali: ciascun gene contribuisce ma non è sufficiente a generare da solo il fenotipo malattia.

Malattie complesse - Geni e ambiente

- ❖ Le malattie complesse sono controllate da **fattori genetici e ambientali**, che possono predisporre o essere protettivi
- ❖ Quando il numero dei fattori o il tipo di interazione (additiva, moltiplicativa) raggiunge la **soglia** critica, la malattia si manifesta
- ❖ Ogni fattore coinvolto ha un **basso effetto fenotipico**



Caratteri semiquantitativi (Soglia)

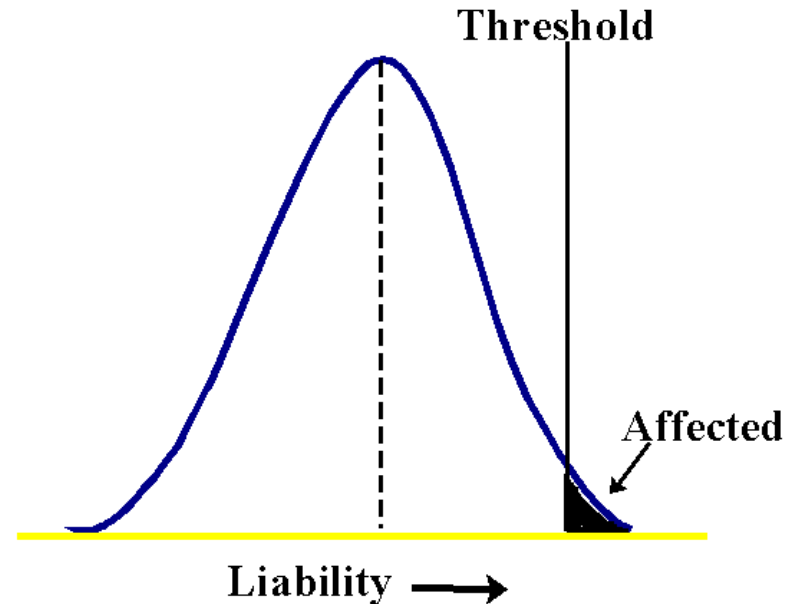
A differenza dei fenotipi continui alcuni difetti congeniti e alcune malattie croniche dell'adulto, quali l'obesità, l'asma, il diabete, l'osteoporosi, sono considerati caratteri discontinui.

Il modello statistico che descrive i caratteri discontinui prevede la presenza di una soglia: sviluppano quel fenotipo solo le persone che hanno un numero di fattori di suscettibilità superiore ad un livello soglia empiricamente definito.

I consanguinei dei pazienti, che condividono con loro un numero di geni proporzionale al grado di consanguineità, presentano in media un numero di fattori di suscettibilità maggiore rispetto alla popolazione generale, per questo mostrano uno spostamento a sinistra della curva della suscettibilità.

MODELLO SOGLIA

- La soglia è un parametro FISSO per ogni carattere
- Nella popolazione generale poche persone si trovano agli estremi della curva (hanno pochi o molti fattori di suscettibilità), piuttosto la maggior parte delle persone ha un numero medio di fattori
- FAMILIARITA': a secondo del grado di parentela varia la probabilità di superare o meno la soglia. Infatti dall'incrocio di due consanguinei la curva si sposta verso destra, quindi il numero di individui che supera la soglia AUMENTA



Un soggetto eredita "una predisposizione genetica" alla malattia, che potrebbe non verificarsi.

Esempi di malattie ad eredità multifattoriale

Difetti congeniti

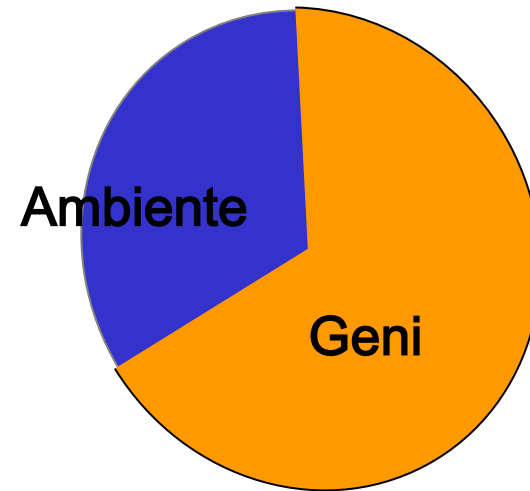
Cardiopatie congenite
Difetti del tubo neurale
Labio/palatoschisi
Lussazione congenita dell'anca
Piede torto
Stenosi ipertrofica del pilo

Malattie dell'adulto

Asma
Cardiopatía ischemica
Diabete mellito
Epilessia
Glaucoma
Ipertensione
Obesità
Psicosi maniaco-depressiva
Schizofrenia
Tumori.....

MALATTIE COMPLESSE

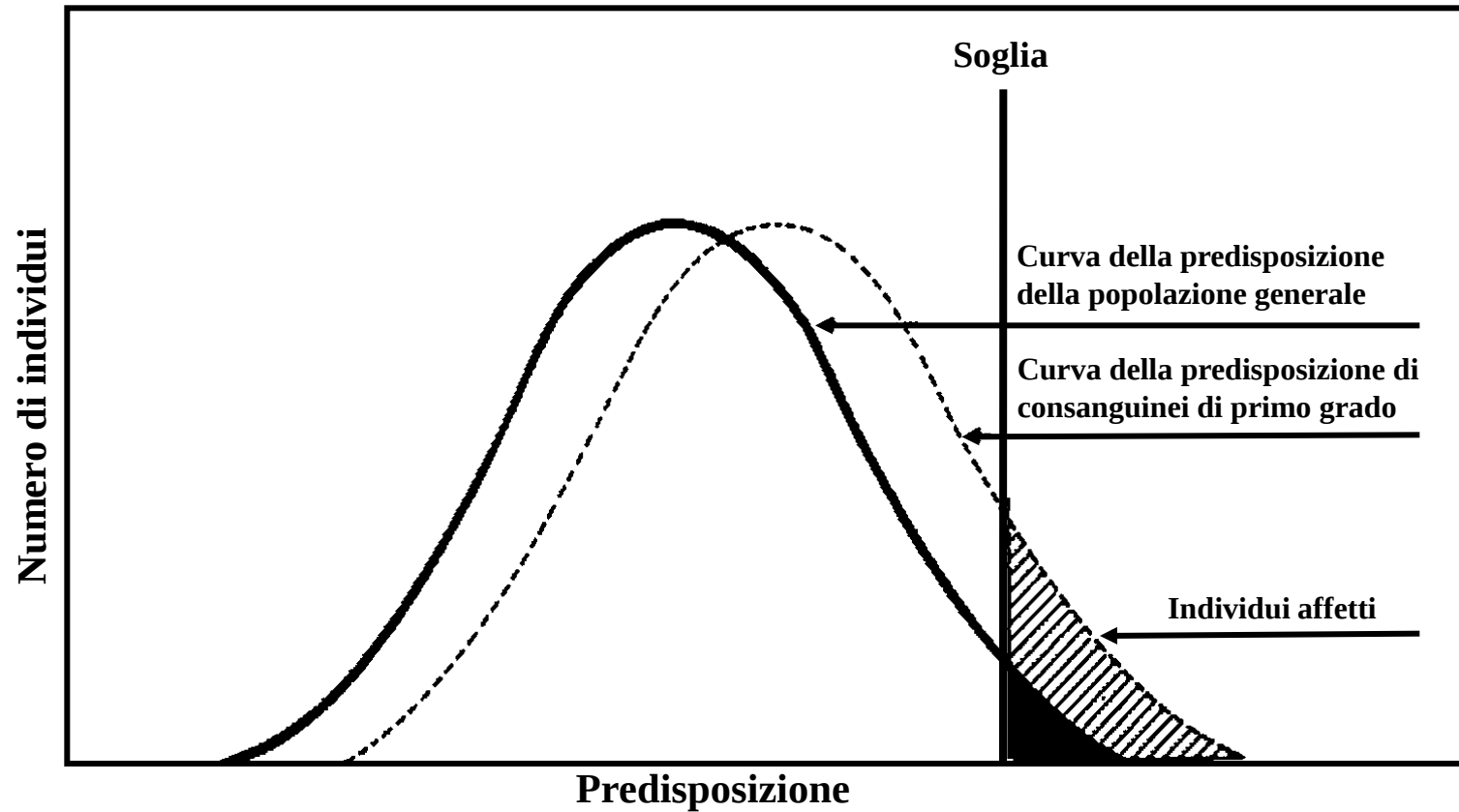
- malattie comuni, che colpiscono milioni di persone
- sono causate dall'interazione di più geni con l'ambiente
- viene ereditata una predisposizione alla malattia (suscettibilità)



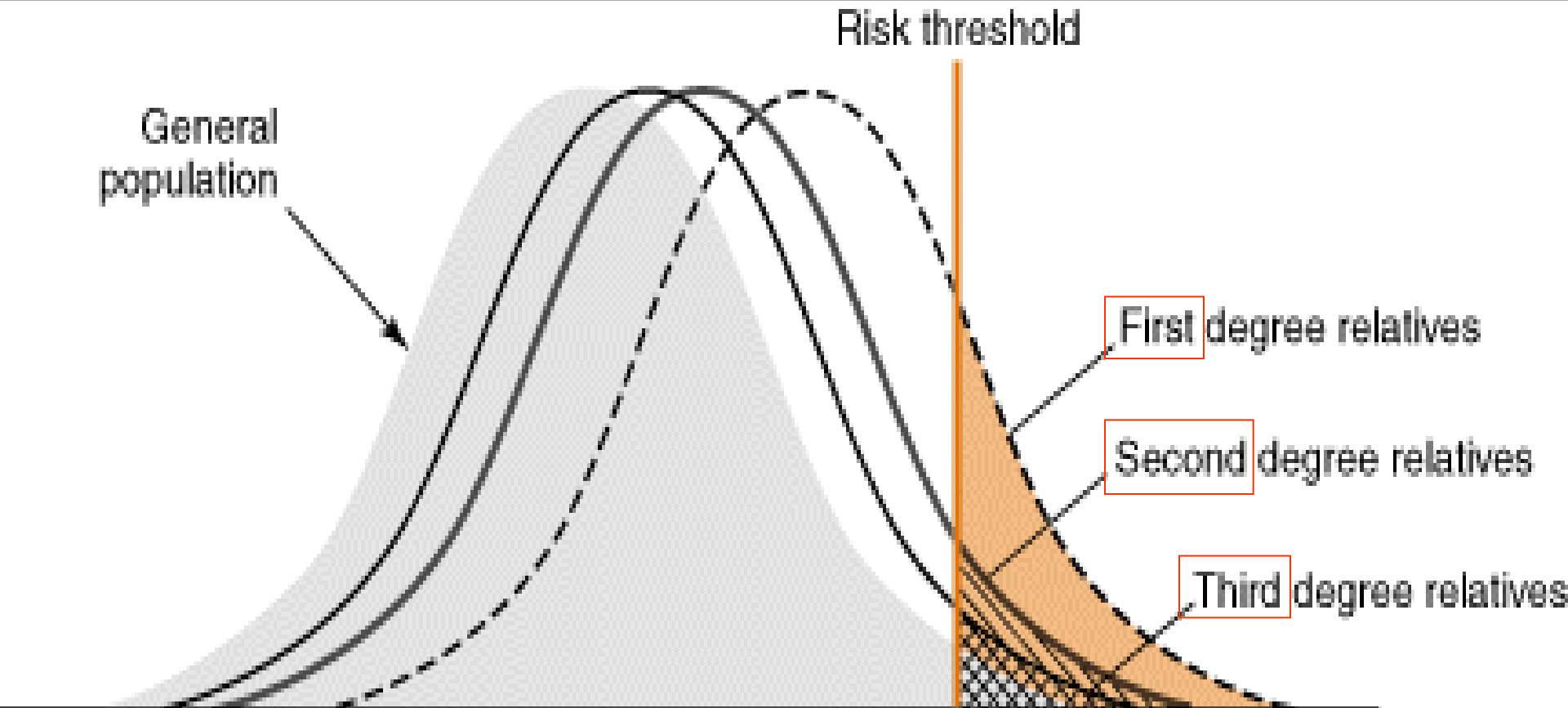
TERMINOLOGIA...

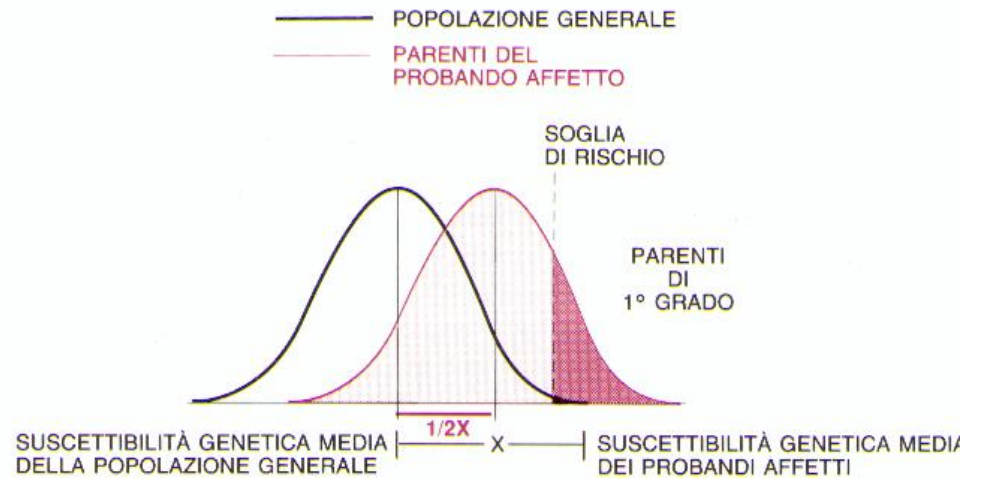
- La percentuale di persone presenti al di là della soglia definisce l'**INCIDENZA** di quel fenotipo nella popolazione
- La **SUSCETTIBILITA'** media di un gruppo di persone può essere calcolata in base all'incidenza di quella patologia utilizzando la statistica della curva di distribuzione normale che consente di calcolare le correlazioni tra i consanguinei (media, deviazione standard)

MODELLO SOGLIA

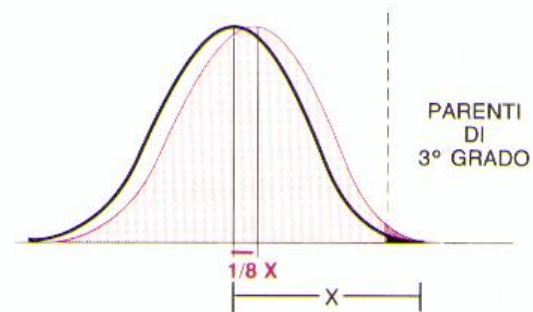
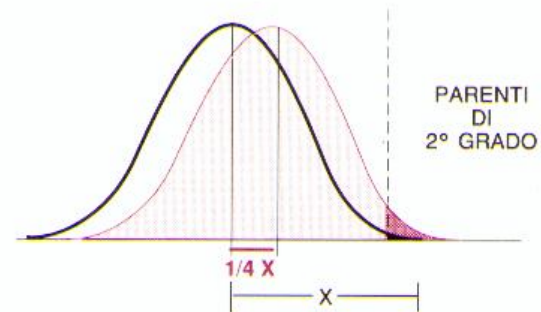


Per una malattia **multifattoriale** la soglia del rischio diminuisce con il diminuire del grado di parentela con il probando





La percentuale dei parenti che cadono oltre il livello soglia diminuisce mano a mano che si riduce il grado di parentela e la percentuale di condivisione di geni



Metodi per l'identificazione di caratteri multifattoriali

1. Analisi Comparata di Gemelli Mono- e Dizigotici
2. Studi di Adozione
3. Determinazione del Grado di Familiarità

1. Analisi Comparata di Gemelli Mono- e Dizigotici

Gemelli monozigoti MZ:

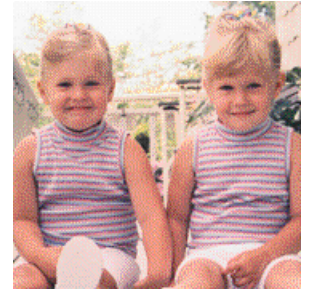
- hanno lo stesso sesso
- hanno gli stessi alleli
- hanno gli stessi polimorfismi
- se femmine, hanno un differente pattern di inattivazione dell'X
- hanno un differente repertorio di immunoglobuline
- hanno un differente TCR
- spesso hanno un ambiente più simile

1. **Analisi Comparata di Gemelli Mono- e Dizigotici**

Gemelli dizigoti DZ

- hanno lo stesso sesso nel 50% dei casi
- hanno il 50% degli alleli in comune
- hanno il 50% dei polimorfismi in comune

1. Analisi Comparata di Gemelli Mono- e Dizigotici



Gli studi sui gemelli sono uno strumento molto utile per la determinazione dei fattori genetici alla base di caratteri normali e patologici

-gemelli monozigotici → il genotipo è identico
- stesso ambiente alla stessa età

-gemelli dizigotici → frazione media di geni condivisa: 50%
- stesso ambiente alla stessa età, ma genotipi diversi

1. Analisi Comparata di Gemelli Mono- e Dizigotici

- Una maggiore concordanza fenotipica tra gemelli MZ che tra gemelli DZ indica che la componente genetica è importante nella determinazione del carattere
- Una concordanza uguale tra gemelli MZ e gemelli DZ indica che la componente ambientale è più importante di quella genetica nella determinazione del carattere

2. Studi di Adozione

Implicazione di fattori genetici:

maggiore frequenza del carattere nei genitori biologici rispetto ai genitori adottivi

Implicazione di fattori ambientali:

maggiore frequenza del carattere nei figli adottati rispetto alla popolazione generale

3. Determinazione del Grado di Familiarità

E' necessario innanzitutto escludere una segregazione mendeliana.

L'implicazione di fattori genetici è dimostrata dall'osservazione di una maggiore frequenza del carattere in esame nei parenti di soggetti affetti rispetto alla popolazione generale.

3. Determinazione del Grado di Familiarità

geni condivisi

- gemelli monozigoti
 - fratelli, genitori-figli
 - fratellastri, zii-nipoti
 - cugini I grado
 - cugini II grado
- 1/1 consanguineità
 - 1/2 consanguineità
 - 1/4 consanguineità
 - 1/8 consanguineità
 - 1/32 consanguineità

CONSULENZA GENETICA

Rischio empirico – misura statistica derivata da studi osservazionali di popolazione

È la frequenza di un evento (condizione, patologia) osservata in una popolazione

Il rischio empirico per un individuo aumenta con:

- la gravità della condizione
- numero di familiari affetti
- grado di parentela con i familiari affetti

Aggregazione familiare (**calcolo del rischio relativo**)

$$\lambda_r = \frac{\text{prevalenza della malattia in un
parente di un soggetto affetto}}{\text{prevalenza nella popolazione
generale}}$$

- Genocopia: un genotipo che determina un fenotipo simile a quello di un altro genotipo
- Fenocopia: un fenotipo identico a quello di solito prodotto da un particolare genotipo, prodotto però da particolari interazioni con fattori ambientali

Rischio familiare per caratteri multifattoriali con effetto soglia

	Rischio relativo alla popolazione generale			
Carattere multifattoriale	Gemelli MZ	Parenti di primo grado	Parenti di secondo grado	Parenti di terzo grado
Schisi del labbro	400x	40x	7x	3x
Piede equino	300x	25x	5x	2x
Dislocazione congenita dell'anca(f)	200x	25x	3x	2x
Stenosi congenita del piloro(m)	80x	10x	5x	1.5x

Frequenza di labioschisi in parenti di affetti

Grado di parentela con il probando	Estraneo	Fratelli	Figli	Zii	Nipoti	Cugini I
Frequenza (%)	0.1	4	4	0.7	0.7	0.3
Aumento di rischio		40x	40x	7x	7x	3x

Marcata caduta di incidenza nei parenti di secondo grado

Tabella 4.8. Studi familiari sull'incidenza della labioschisi ($\pm$ palatoschisi)

<i>Parenti</i>	<i>Percentuale di parenti affetti</i>	<i>Incidenza relativa rispetto alla popolazione generale</i>
Primo grado		
Fratelli	4,1	$\times 40$
Figli	3,5	$\times 35$
Secondo grado		
Zie e zii	0,7	$\times 7$
Nipoti	0,8	$\times 8$
Terzo grado		
Primi cugini	0,3	$\times 3$

Da Carter C.O. *Genetics of common disorders*. Br. Med. Bull. 25:52-57, 1969.

Caratteristiche dell'ereditarietà delle malattie multifattoriali

- Non sono monogeniche e non mostrano le caratteristiche dell'ereditarietà mendeliana
- aggregazione familiare
- espressività variabile e penetranza incompleta dovuta a fattori ambientali
- maggior frequenza nei parenti stretti rispetto a quelli più lontani. Concoranza <100% nei gemelli MZ

STRATEGIE PER L'IDENTIFICAZIONE DEI GENI IMPLICATI NELLA GENESI DEI CARATTERI MULTIFATTORIALI

Analisi di linkage (famiglie)

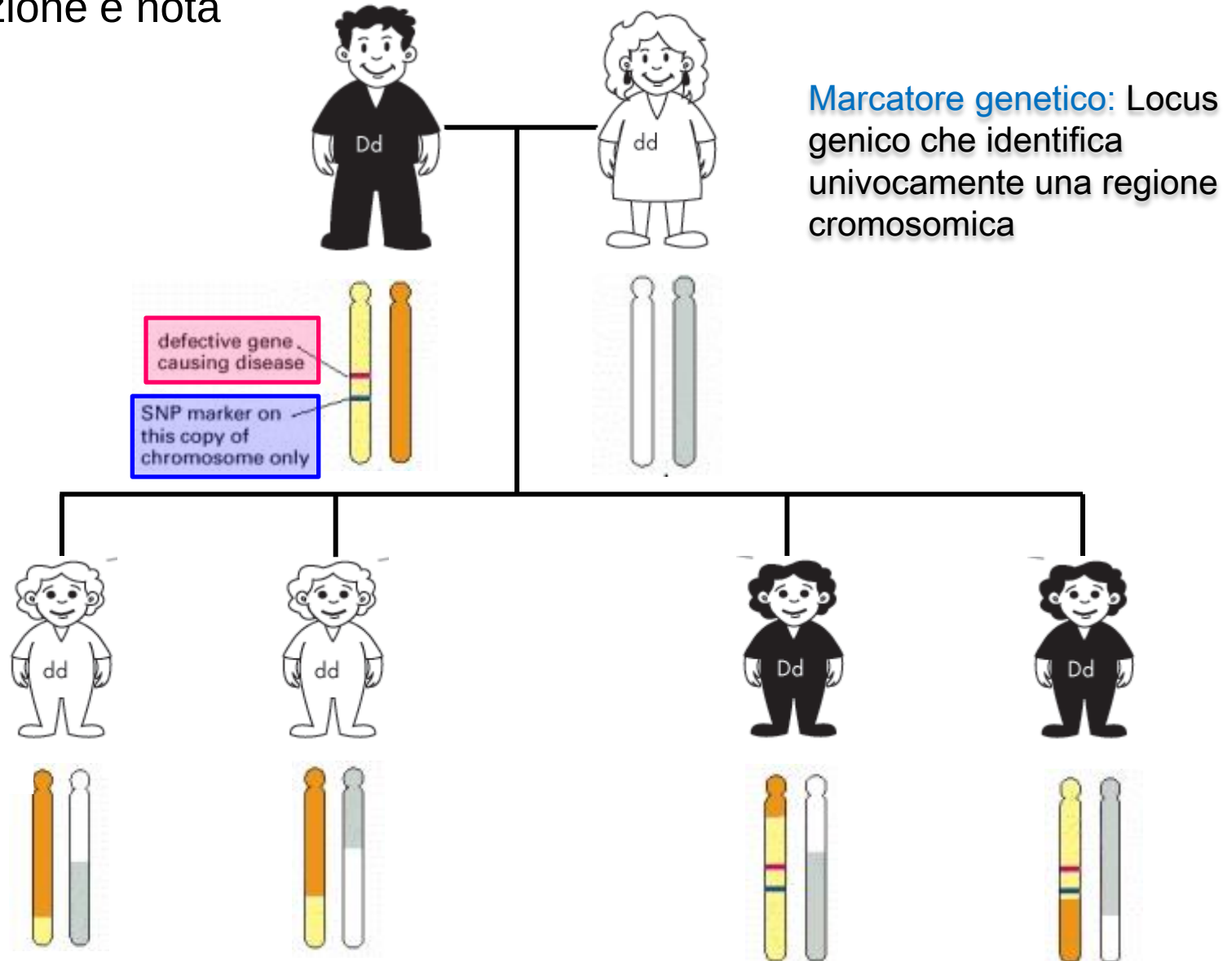
generalmente impiegati per la ricerca di nuovi geni

Studi di associazione (caso/controllo)

generalmente impiegati per testare l'ipotesi del coinvolgimento di geni candidati* nella suscettibilità ad una malattia

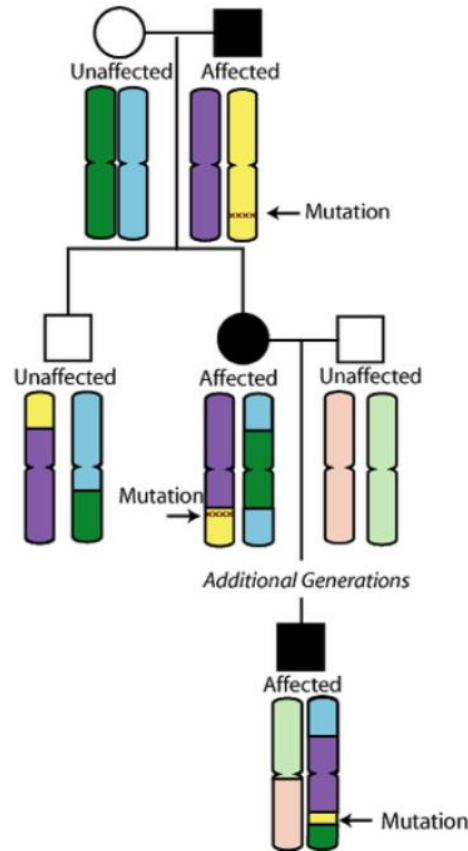
*geni che codificano per proteine di cui si conosca o si sospetti un coinvolgimento nel processo patologico

L'ANALISI DI LINKAGE permette di determinare la posizione cromosomica di un **locus** responsabile di una determinata **malattia**/carattere genetico rispetto a **marcatori polimorfici** la cui localizzazione è nota

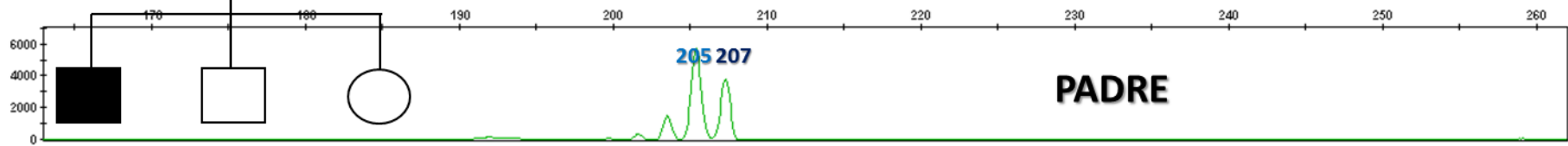


L'ANALISI DI LINKAGE permette di determinare la posizione cromosomica di un **locus** responsabile di una determinata **malattia**/carattere genetico rispetto a **marcatori polimorfici** la cui localizzazione è nota

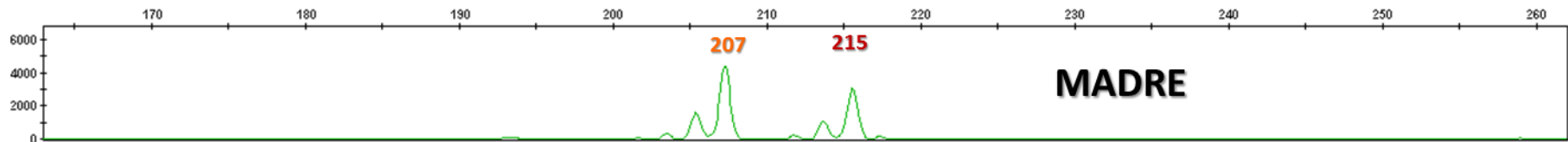
ANALISI DI LINKAGE
(metodo degli
individui affetti
presenti in una
famiglia). Grado di
condivisione degli
alleli tra fratelli
concordanti per una
malattia



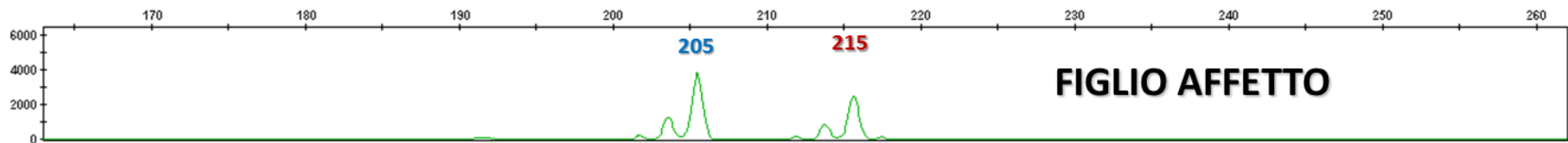
D6S434 (203-247)



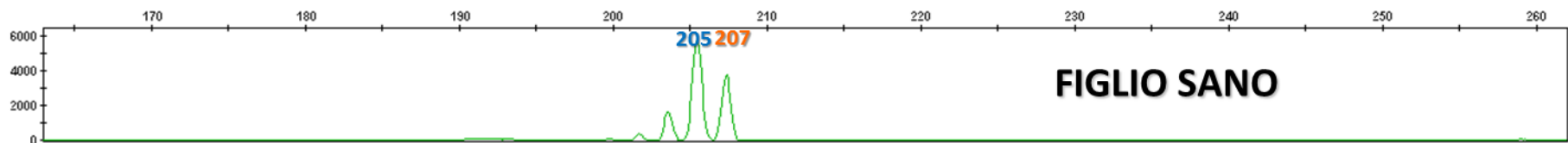
2010-08-05_D5S408_D6S434_D6S441_D5S410_PC_004_2 D5S408_D6S434_D6S441_D5S410 None



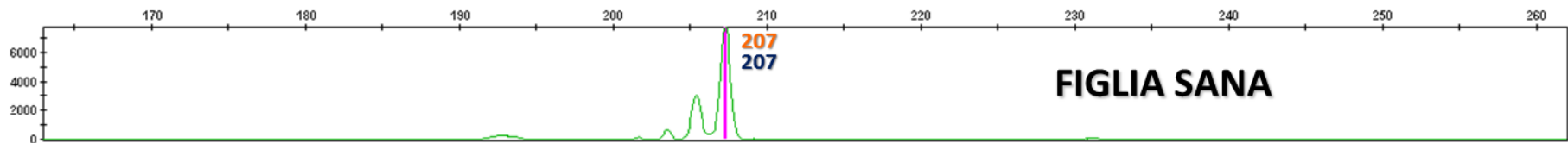
2010-08-05_D5S408_D6S434_D6S441_D5S410_TA_006_2 D5S408_D6S434_D6S441_D5S410 None

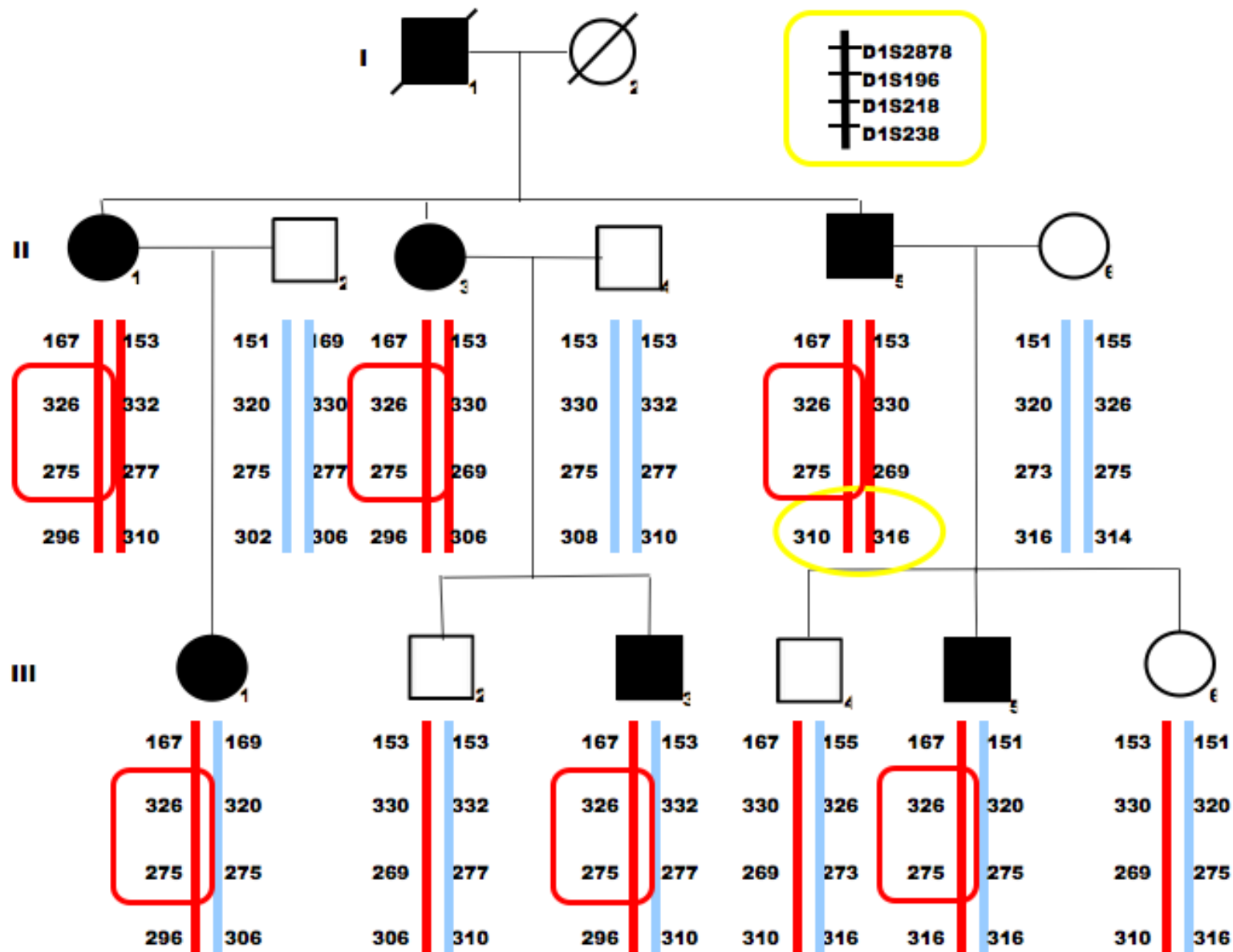


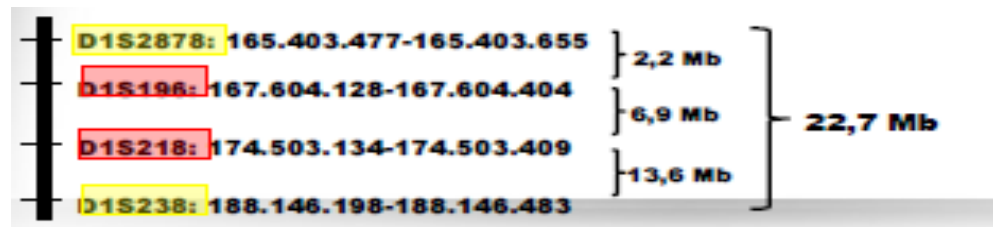
2010-08-05_D5S408_D6S434_D6S441_D5S410_TME_010 D5S408_D6S434_D6S441_D5S410 None



2010-08-05_D5S408_D6S434_D6S441_D5S410_TF_008_2 D5S408_D6S434_D6S441_D5S410 None







position/search chr1:165,403,477-188,146,483

[gene](#)

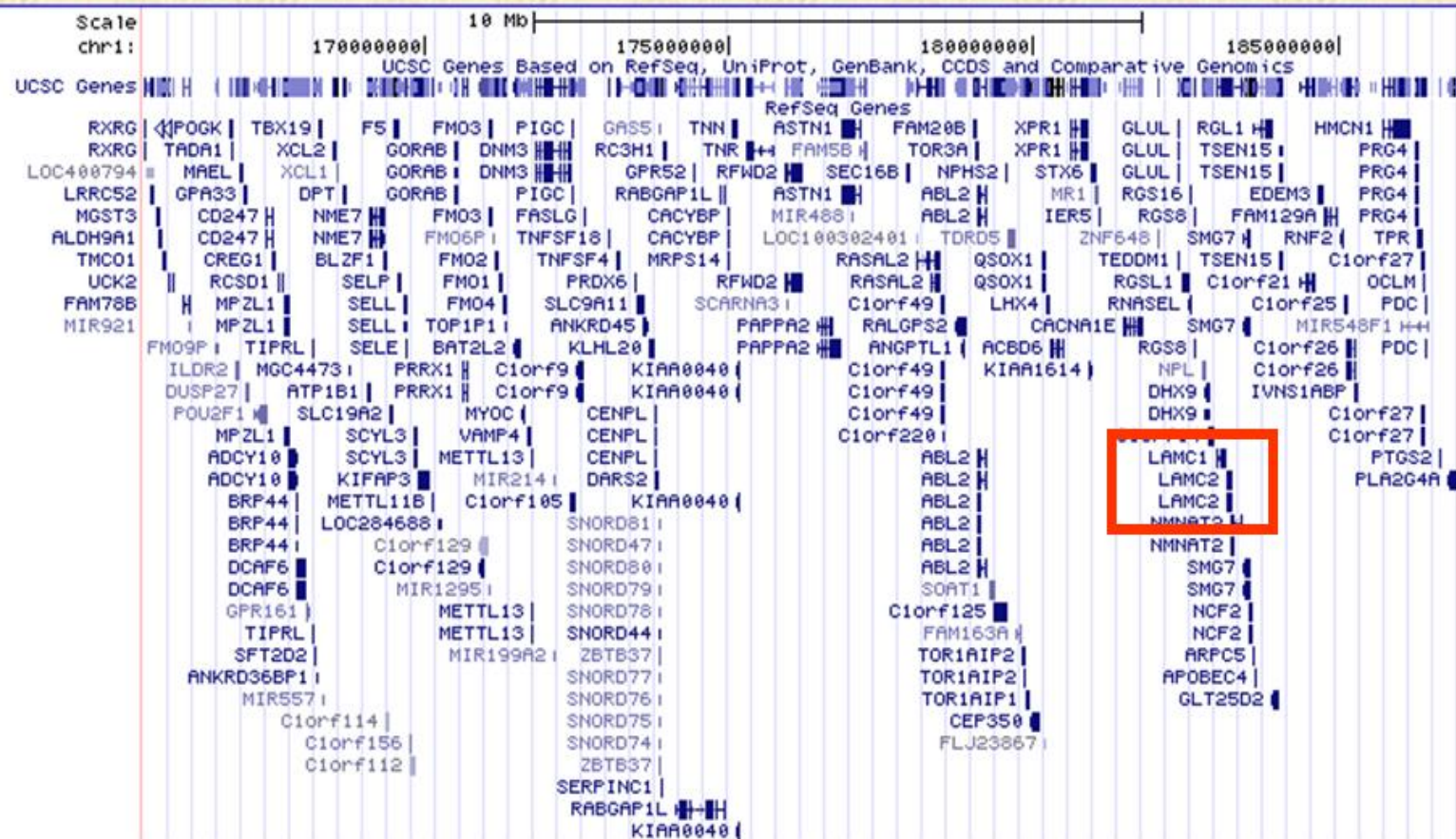
jump

clear

size 22,743,007 bp.

[configure](#)

chr1 (q23.3-q31.1) p31.1 1q12 q41 4344



STUDI DI ASSOCIAZIONE (CASO/CONTROLLO)

(i più utilizzati nello studio delle mal.multifattoriali)

studio di 2 popolazioni distinte di soggetti:

1- **CASI**: presenza della malattia



2- **CONTROLLI**: assenza della malattia



Si utilizzano singoli soggetti
(non sono necessari nuclei familiari)

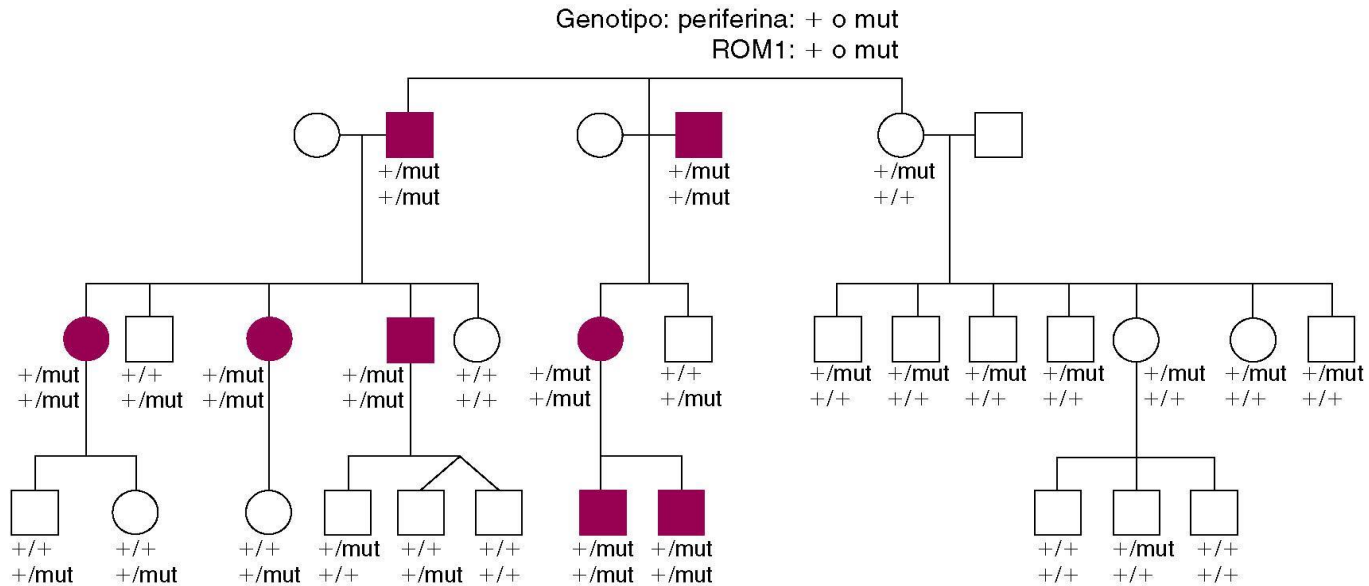
Regole generali per le malattie multifattoriali

- L'incidenza di queste malattie nelle famiglie dei malati cresce col crescere dell'incidenza nella popolazione.
- Il “sex-ratio” è in genere diverso da 1, cioè vi è sempre un sesso più colpito dalla malattia.
- Il rischio medio di ricorrenza è del 2-5% per i parenti di primo grado dei probandi e va decrescendo nei parenti di 2° e 3° grado.
- Il rischio di ricorrenza aumenta (5% o anche più):
 - Col crescere del numero dei parenti affetti
 - Col crescere del grado di severità della malattia
 - Se il probando appartiene al sesso normalmente meno colpito

Malattie ad Eredità complessa:

Retinite Pigmentosa Digenica

Periferina e ROM1: proteine dei fotorecettori



La malattia è dovuta all'effetto additivo di mutazioni in ETEROZIGOSI in loci diversi. Forma di retinite pigmentosa che si manifesta in individui DOPPI ETEROZIGOTI per i geni *ROM1* e per la *periferina* che codificano per i fotorecettori. Le mutazioni in eterozigosi separatamente non causano alcun fenotipo patologico.

Malattie ad Eredità complessa:

Trombosi venosa cerebrale

- a) Arg506Gln del Fattore V della coagulazione (2.5% nei caucasici).

Rischio 7 volte superiore

- b) G2010A 3' UTR gene protrombina (2.5% nei caucasici).

Rischio 3-6 volte superiore

- c) Uso contraccettivi orali

Rischio 22 volte superiore

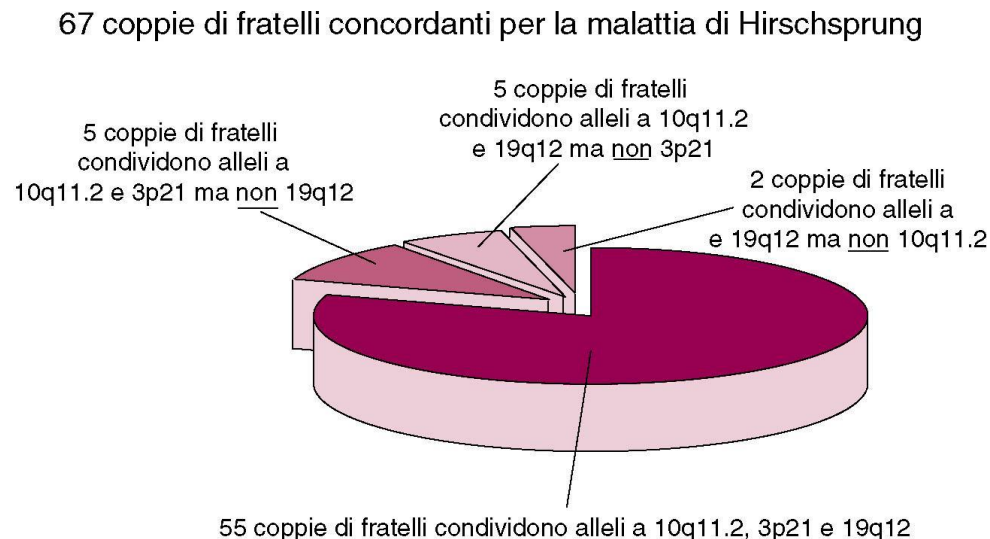
- b+c)

Rischio 149 volte superiore

Malattie ad Eredità complessa:

Malattia di Hirschprung

- assenza di gangli nervosi del colon, assenza di peristalsi, megacolon
- $\lambda_r=200$ (fratelli).



Malattie ad Eredità complessa:

Diabete mellito insulino-dipendente

- Frequenza 1:2500 a 5 anni e 1:300 a 18 anni in Nord-America
- Distruzione su base autoimmune delle cellule β del pancreas
- Mancata produzione di Insulina
- Componente genetica e ambientale
- 13 loci di suscettibilità. HLA DR3 + DQ β_1 *0201 o DR4 + DQ β_1 *0302 (aa neutro)
- DQ β_1 *602 (Asp) protettivo
- Infezioni virali, precoce esposizione all'albumina bovina (mimetismo molecolare con antigeni cellule β)
- Anticorpi anti-cellule β

Malattie ad Eredità complessa:

Malattia di Alzheimer

- 75% dei casi sporadici
- 10% Autosomica dominante, altri casi origine multifattoriale
- Accumulo nel cervello di:
 - proteina β -amiloide (placche amiloidi extracellulari)
 - proteina Tau (fusi neurofibrillari intraneuronali)
- 4 geni responsabili della forma familiare
- Individui con Sindrome di Down sviluppano la malattia precocemente

Malattia di Alzheimer

13% sopra 65 anni

50% sopra 85 anni

Mild Cognitive Impairment → Dementia

Esame post-mortem:

A. grovigli neurofibrillari e

B. β -amiloide sotto forma di placche.

Esordio:

- AD INSORGENZA PRECOCE (<65 anni), più rara
- AD INSORGENZA TARDIVA, più diffusa

Eziologia:

- fattori genetici 5-10%
- sporadica, multifattoriale

AD - VALUTAZIONE DEL RISCHIO NON GENETICO

- **FATTORI DI RISCHIO VASCOLARI:**
 - ipertensione sistolica >160 mmHg
 - colesterolo sierico > 6.5 mmol/L
- **FATTORI DI RISCHIO DOVUTI ALLO STILE DI VITA:**
 - fumo di tabacco
 - scarsa attività fisica
 - nessuno / eccessivo consumo di alcool
 - traumatismi cranici
- **FATTORI DI RISCHIO SOCIO-DEMOGRAFICI:**
 - età avanzata
 - sesso femminile
 - periodo di istruzione < 15 anni
 - lavoro che espone a tossine ambientali (es. metalli pesanti)
- **ALTRI FATTORI:**
 - infezioni virali
 - depressione
 - PAN (anamnestica)
 - ipertiroidismo
 - familiarità per s. di Down

AD FAMILIARE - GENI COINVOLTI

- **Gene della proteina amiloide (APP) - Cr21 - AD1**

Mutazioni rare (20 famiglie nel mondo); esordio precoce (35-50 aa)

- **Gene della apolipoproteina E (APOE) Cr19 - AD2**

Associato anche a forme sporadiche esordio tardivo (>65 aa)

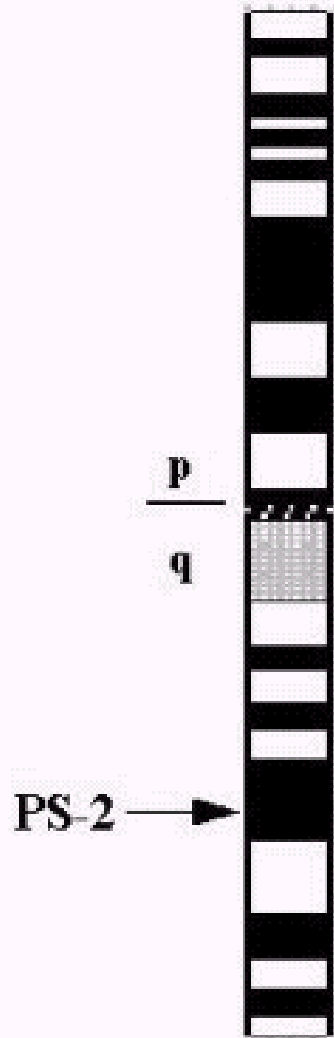
- **Gene della presenilina 1 (PSEN1) Cr14 - AD3**

≥ 50 mutazioni identificate; causa genetica più comune di MA familiare ad esordio precoce (28-60 aa); forma grave

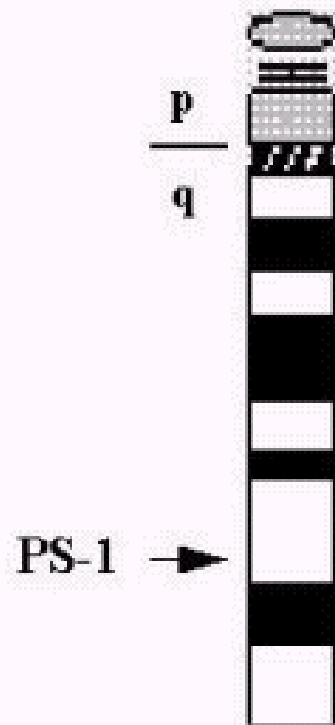
- **Gene della presenilina 2 (PSEN2) Cr 1 - AD4**

Esordio meno precoce, andamento meno grave rispetto a PSEN1

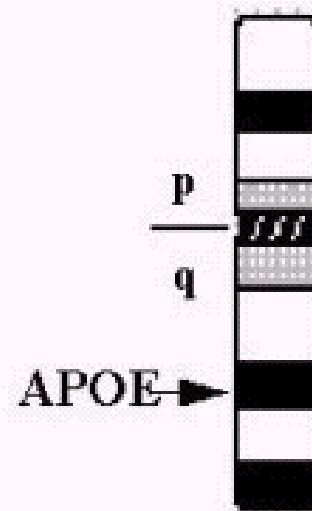
Chromosome 1



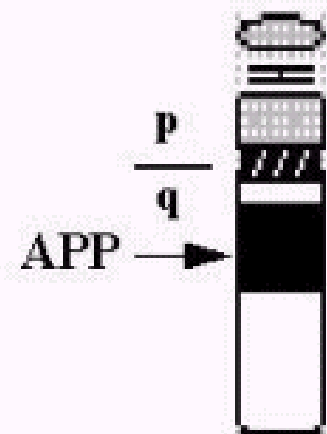
Chromosome 14



Chromosome 19



Chromosome 21



Genetic Aspects of Alzheimer Disease

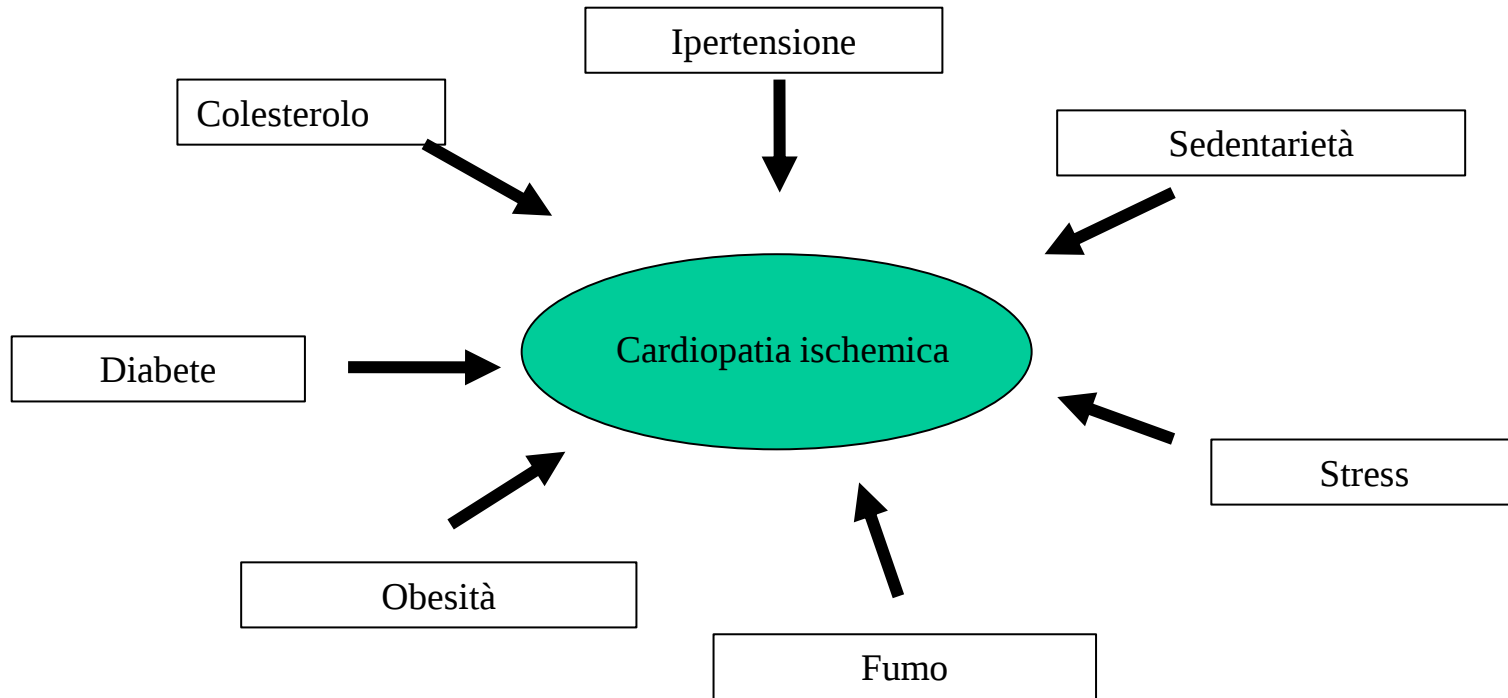
Jennifer Williamson, MS, Jill Goldman, MPhil, MS,* and Karen S. Marder, MD, MPH†*

TABLE 1. Alzheimer Disease Genes Discussed in This Review

Gene/Protein/Chromosomal Location	Mode of Inheritance	Penetrance	Age of Onset	No. Mutations/No. Families*	Availability of Clinical Testing
<i>APP</i> /amyloid precursor protein/21q21.3	Autosomal Dominant	Complete	40–60	28 in 76 families	Yes (limited)
<i>PSEN1</i> /presenilin1/14q24.3	Autosomal Dominant	Complete	30–60 (generally before age 65)	165 in 354 families	Yes
<i>PSEN2</i> /presenilin2/1q31–42	Autosomal Dominant	Incomplete	40–75	10 in 18 families	Yes (limited)
<i>APOE</i> /apolipoproteinE/19q13.32	Complex (susceptibility)	n/a	Late onset	Not a mutation e4 polymorphism associated with increased risk	Yes (recommended for symptomatic only)
<i>SORL1</i> /neuronal sortilin-related receptor /11q23	Complex/susceptibility?	n/a	Late onset	n/a	No
<i>GAB2</i> /11q14	Complex/susceptibility?	n/a	Late onset	n/a	No

*<http://www.molgen.ua.ac.be/ADMutations>.

Malattie cardiovascolari



Fattori di rischio coronarico

<u>Modificabili</u>	<u>Non modificabili</u>
Colesterolo elevato	Familiarità
Fumo	Sesso
Pressione alta	Età
Sedentarietà	

Fattori di rischio non modificabili

Familiarità	Una storia di cardiopatia coronarica prematura nei fratelli o nei genitori suggerisce una suscettibilità aumentata che può essere considerata un fattore genetico.
Sesso	Le donne hanno una minor incidenza di aterosclerosi coronarica prima della menopausa. L'incidenza aumenta significativamente dopo la menopausa.
Età	Il tasso di mortalità per cardiopatia coronarica aumenta con l'età. Tuttavia una morte su quattro avviene in persone sotto i 65 anni di età.

Fattori di rischio modificabili

Fumo	La probabilità di un attacco cardiaco nei non fumatori è considerevolmente più basso rispetto ai fumatori. Per coloro che smettono di fumare il tasso di mortalità si riduce pressappoco fino a raggiungere quello di chi non ha mai fumato.
Pressione arteriosa alta	E' il rischio maggiore. Di solito non produce sintomi. Nella ipertensione arteriosa lieve le prime misure sono: riduzione del peso eccessivo, riduzione del sale e attività fisica regolare . Nei casi più importanti esistono medicinali che mantengono il livello della pressione entro valori normali.
Colesterolo nel sangue elevato	Il colesterolo deriva sia dalla sintesi che dall'alimentazione. Una dieta a basso contenuto di grassi saturi e di colesterolo è utile per ridurre l'eccessiva presenza nel sangue. Anche per il colesterolo esistono farmaci che aiutano a mantenere i valori entro la norma.
Sedentarietà	La scarsa o assente attività fisica, specie se combinata ad eccesso alimentare, aumenta la probabilità di attacco cardiaco. E' dimostrato che un'attività fisica regolare (1 ora/3 volte la settimana di attività aerobica) mantiene "allenato" l'apparato cardio-circolatorio e protegge da nuovi episodi chi ha già avuto un attacco cardiaco.

Altri fattori di rischio che contribuiscono

<i>Diabete</i>	Il diabete compare più spesso durante la mezza età specie in persone in sovrappeso; aumenta decisamente il rischio di attacco cardiaco rendendo ancora più importante il controllo degli altri Fattori di Rischio.
<i>Obesita`</i>	Nella maggior parte dei casi l' obesità dipende dal mangiare troppo e dal fare troppo poca attività fisica . Questo costituisce un grave fardello per il cuore. In aggiunta l'obesità é associata con cardiopatia coronarica principalmente perché influenza la pressione arteriosa, il colesterolo nel sangue e può provocare diabete .
<i>Stress</i>	Lo stress, fisiologicamente inteso, non può non far parte del vivere, ma é lo stress negativo (distress) che nuoce, quando cioè l'individuo é sopraffatto dalle cose e non riesce più ad affrontare ciò che deve fare. E` praticamente impossibile misurare il livello di stress emotivo e mentale di una persona, ma uno stress eccessivo per un lungo periodo può creare problemi di salute non indifferenti.

EREDITABILITA' DI UN CARATTERE QUANTITATIVO

Ereditabilità

- Variabilità fenotipica = variab. genetica + variab. ambientale

$$V_f = V_g + V_a$$

- Ereditabilità = importanza relativa di cause genetiche ed ambientali nel determinare la variabilità fenotipica

- Ereditabilità in senso largo
Valutazione contemporanea di popolazioni geneticamente uniformi con popolazioni geneticamente variabili
- Ereditabilità in senso stretto $\Rightarrow$ solo differenze dovute ad azioni genetiche additive $\Rightarrow$ le sole fissabili con la selezione.
Varia tra 0 ed 1

Analisi dei caratteri quantitativi

1- Dividere le variazioni osservate nel carattere nelle due componenti

a)genetica

b)ambientale

2- Utilizzare la componente genetica per la previsione dei fenotipi della progenie

Analisi della varianza come analisi della varianza totale/fenotipica di un carattere quantitativo

V_t VARIANZA TOTALE

V_g VARIANZA GENOTIPICA

V_a VARIANZA AMBIENTALE

$$V_t = V_g + V_a$$

Ereditabilità di un carattere(H^2)

-Frazione della variazione fenotipica(V_t) causata dalle differenze genetiche

-Osservabile a livello di popolazione non di singolo individuo

Stima dell'ereditarietà per caratteri quantitativi

Carattere	h^2
Statura nell'uomo	0,65
Produzione del latte nel bestiame	0,35
Produzione di uova nel pollame	0,10
Dimensione della coda nei topi	0,40

Più si avvicina a 1 maggiore la porzione di varianza fenotipica totale da varianza genetica

Metodi per identificare i geni che contribuiscono ai caratteri complessi

- Modelli animali
- Studi su grandi famiglie multigenerazionali per marcatori molecolari
- Analisi della segregazione complessa (st.per modelli non mendeliani e non poligenici su base mendeliana)

Basi genetiche dell'obesità

FIGURA 5.15 Il topo mutato obeso (*ob*) a sinistra del topo normale, ha fornito molti dati sui meccanismi di controllo del peso nell'uomo.



John Shultz, The Rockefeller University, New York

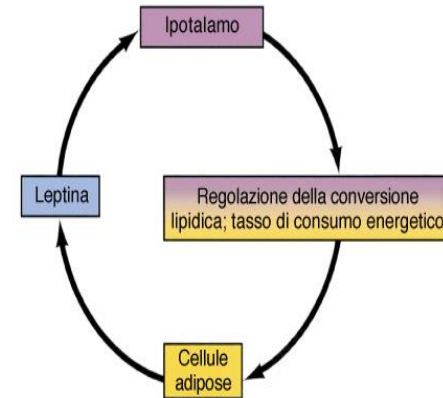


FIGURA 5.16 L'ormone leptina viene prodotto dalle cellule adipose e, attraverso il circolo sanguigno, raggiunge l'ipotalamo dove si lega a specifici recettori di membrana. Il legame con i recettori presumibilmente attiva un meccanismo di controllo (ancora sconosciuto) del peso corporeo attraverso la regolazione della conversione degli alimenti in grasso e del tasso di consumo energetico.

Topo = Geni *ob* e *db*
Uomo = leptina e recettore
7q31,1p31

92 famiglie altri riscontri di correlazione
Loci sui cromosoma 20 ed 11

Riepilogo

- La **varianza fenotipica** è uguale alla somma della varianza dovuta a differenze **genetiche e ambientali**
- **Ereditabilità in senso lato** è la proporzione di varianza fenotipica dovuta alle differenze genetiche nella popolazione
- **Ereditabilità in senso stretto** è la proporzione di varianza fenotipica dovuta agli effetti additivi degli alleli nella popolazione

Interazione fra geni e ambiente

